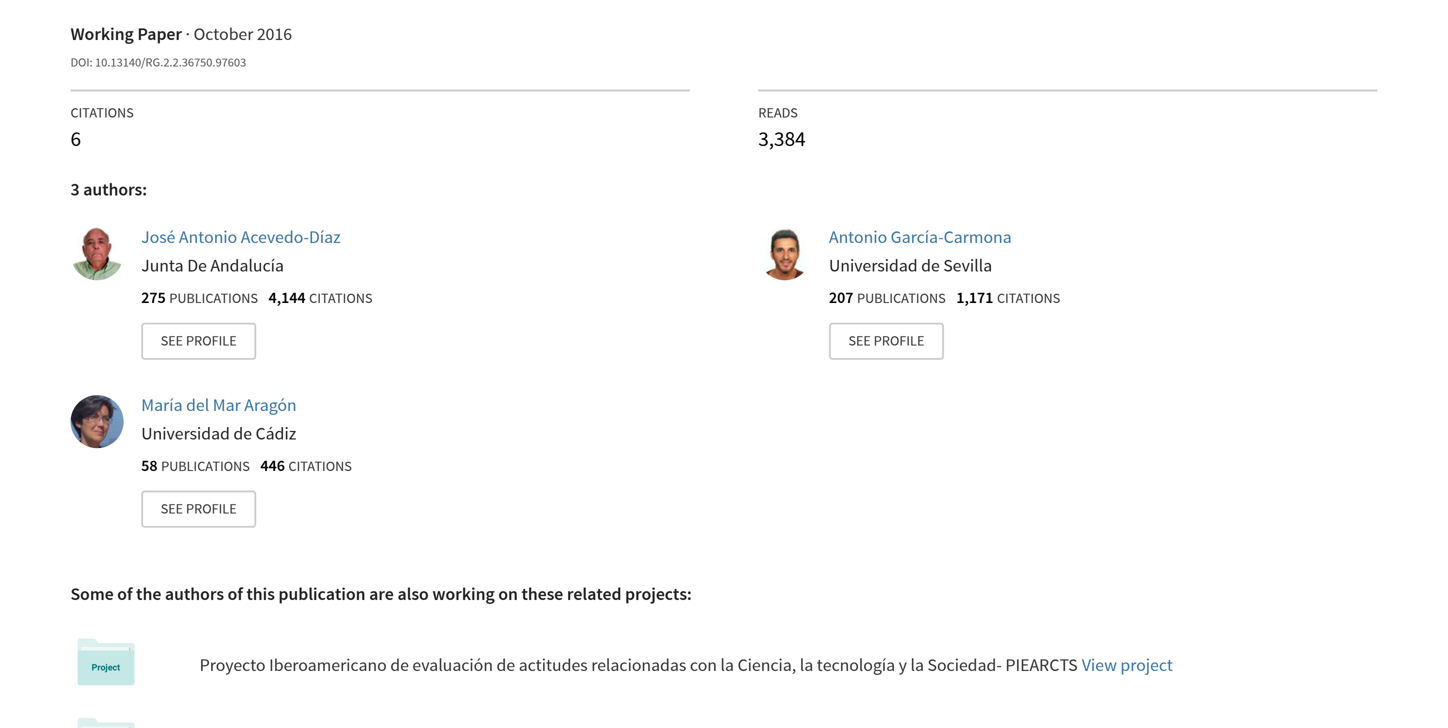
Rosalind Franklin y la doble hélice del ADN - Texto de Historia de la Ciencia para Educación Secundaria (17-18 años de edad)

Working Paper · October 2016

DOI: 10.13140/RG.2.2.36750.97603



3 authors:

José Antonio Acevedo-Díaz
Junta De Andalucía

Antonio García-Carmona
Universidad de Sevilla

María del Mar Aragón
Universidad de Cádiz

Rosalind Franklin y la doble hélice del ADN

"¡Hemos encontrado el secreto de la vida!"… vociferó Crick en el pub *The Eagle*. Cambridge, 28 febrero de 1953

En los actos de celebración del cuadragésimo aniversario del descubrimiento de la estructura molecular del ADN, Francis Crick (1916-2004) empezó así su intervención:

> En primer y más importante lugar, debo recordar a Rosalind Franklin, cuyas contribuciones no han sido suficientemente reconocidas en estas reuniones del cuarenta aniversario de su descubrimiento. Fue Rosalind quien demostró claramente la existencia de dos formas de ADN –la forma A y la B–. Fue Rosalind quien con gran esfuerzo determinó la densidad, las dimensiones celulares exactas y la simetría de la forma B, evidencia que sugirió muy firmemente que la estructura tenía dos cadenas (y no solo una), que circulaban en direcciones opuestas.

En 1962, Crick compartió el premio Nobel de Medicina y Fisiología con James Watson (1928) y Maurice Wilkins (1916-2004). La mención decía: "*Por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su trascendencia en la transferencia de la información en el material vivo*". Entre las tres conferencias de los galardonados se citaban 96 referencias, pero ninguna de ellas era de Rosalind Franklin (1920-1958). Solo Wilkins la incluyó en sus agradecimientos a instancias de Crick.

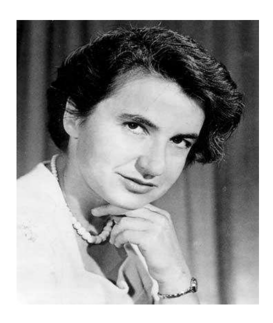


Figura 1. Rosalind Franklin (Fuente: Wikipedia)

Watson narró su versión del descubrimiento en su célebre libro *La doble hélice*. La descripción misógina que hace de Franklin, diez años después de su muerte, es mezquina. La describe como poco femenina, inflexible, rígida, agresiva, altiva, y algo "marisabidilla". Presionado por un amigo de Franklin y por el propio Crick, según el mismo reconoce, Watson modificó en el epílogo la opinión que sostiene de la investigadora a lo largo del libro; reconoce que su trabajo en el King's College fue magnífico, e incluso le concede cierto crédito por sus contribuciones: "[…] *aprendimos a valorar enormemente su honradez y a comprender, con demasiados años de retraso, las luchas a la que una mujer inteligente se enfrenta para ser aceptada en un mundo científico* […]"

El King's College de Londres

En 1951, John T. Randall, director del King's College de Londres, ofreció a Franklin un proyecto interdisciplinar de investigación cuyo objetivo sería analizar el ADN mediante técnicas cristalográficas. Lo más importante para la mayoría de los biólogos de esa época era el papel que podría tener el ADN como material capaz de almacenar y transmitir información genética. La respuesta podía estar en la estructura de la molécula, pero elucidarla era complicado porque el ADN es una sustancia amorfa y difícil de manejar. Hasta entonces se suponía que el ADN estaba formado por varias cadenas de nucleótidos enrolladas entre sí; mediante imágenes obtenidas por difracción de rayos X se podía observar que el diámetro de la molécula era más grueso que el de una única cadena polinucleotídica. Si esto era cierto, era necesario deducir los tipos de enlaces que las mantenían unidas y cómo se conservaba la forma de la molécula.

Por entonces, el programa de investigación sobre el ADN estaba cargo de Wilkins[1], que había obtenido algunas fotos de la molécula por difracción de rayos X. Aunque estas eran de más calidad que las disponibles hasta entonces, aún no tenían toda la nitidez deseada, y por ello se había contratado a Franklin, especialista en técnicas cristalográficas.

Franklin y Wilkins no sintonizaron desde que se conocieron, surgiendo una animosidad entre ambos. Franklin creía que se le había contratado para trabajar con la misma categoría que Wilkins; pero este la consideraba una subordinada, situación que ella jamás admitió. Puede que hubiera un malentendido en la incorporación de Franklin, que entendió que se le proponía un trabajo como investigadora independiente, pero las relaciones empeoraron más con el tiempo. Franklin y Wilkins nunca superaron sus diferencias y no cooperaron ni aunaron esfuerzos en la investigación.

El laboratorio Cavendish de Cambridge

Por esa época, Crick y Watson trabajaban en el laboratorio Cavendish de Cambridge. Crick era un físico de gran vitalidad y muy creativo. Watson era un ambicioso biólogo norteamericano muy joven, recién llegado a Inglaterra. Empezó a trabajar con Crick en el problema del ADN, aunque su beca era para investigar sobre virus. Hay que destacar su gran mérito al intuir que era esencial aclarar la estructura del ADN en relación con su función genética[2]. Ambos simpatizaron desde el primer momento y surgió una alianza sólida que fue muy productiva. Según Crick:

> […] habíamos desarrollado métodos de colaboración tácitos pero provechosos, algo que no existía en el grupo de Londres. Si alguno de los dos sugería una idea, el otro, tomándola en serio, intentaría rebatirla abiertamente, pero sin hostilidad. Esto resultó fundamental […] es sumamente importante no quedar atrapado por las propias ideas equivocadas. La ventaja intelectual de la colaboración es que ayuda a que uno se dé cuenta de las suposiciones que son falsas.

La investigación del ADN pertenecía oficialmente al King's College. Pero a Watson le parecía lícito trabajar

[1] Wilkins, físico de formación, trabajó en radares durante la segunda guerra mundial y participó con Randall en el famoso proyecto Manhattan de la bomba atómica. En 1950, era el director adjunto de la Unidad de Investigación Biofísica del King's College, donde llevaba cinco años trabajando cuando llegó Franklin.

[2] No parece que Wilkins pensara en el ADN como sustancia genética cuando obtuvo algunas imágenes de rayos X en junio de 1950. Así, en agosto de ese año escribió: "*Lo que más nos gustaría, por supuesto, es descubrir para qué sirve el ácido nucleico en las células.*"

en lo que, creía, era el gran tema del momento, e insistía en que la deplorable situación en el King's por las tensiones y diferencias entre Franklin y Wilkins perjudicaba el progreso científico. Para Crick:

> Una de las extrañas circunstancias de toda esta historia es que ni Jim [Watson] ni yo estábamos oficialmente trabajando con ADN [...] Ambos estábamos convencidos de que el ADN era esencial, aunque no creo que nos diéramos cuenta de lo importante que llegaría a ser. Inicialmente yo opinaba que descifrar los patrones de rayos X de las fibras de ADN era un trabajo para Maurice y Rosalind, y sus colegas del King's College de Londres, pero a medida que el tiempo pasaba Jim y yo nos fuimos impacientando con sus lentos progresos y sus métodos pedestres. La frialdad entre Rosalind y Maurice tampoco mejoraba las cosas.

Además, consideraba que había cierta competición científica en la elucidación de la estructura del ADN. Según Watson, participaban tres grupos en esta carrera: Wilkins y Franklin, aunque sin colaboración efectiva; Linus Pauling en el Instituto Tecnológico de California (Caltech); y el propio Watson junto a Crick. Sin embargo, parece ser que solo Watson y Crick estaban intentando alcanzar la meta y publicar los resultados lo antes posible.

Dos enfoques metodológicos de investigación y dos finalidades distintas

Para elucidar la estructura de una molécula había dos métodos complementarios: la difracción de rayos X y la construcción de modelos hipotéticos con metal, alambre, cartón u otros materiales. Estos modelos permiten representar las uniones complejas de los átomos de una molécula en tres dimensiones. Con ellos se pueden hacer diversas pruebas variando las posiciones de los átomos hasta que encajen entre sí. Pero un modelo solo podía ser válido si era corroborado por los resultados experimentales obtenidos mediante difracción de rayos X.

Watson señala en su libro que los modelos tridimensionales de Pauling fueron su principal fuente de inspiración a la hora de decidir los tamaños, formas y disposición espacial de las subunidades que conforman la molécula del ADN. Sin embargo, Wilkins y Franklin no estaban convencidos de que este método pudiera resolver la estructura del ADN sin disponer de datos radiológicos suficientemente claros para poder discutir las estructuras posibles:

> El enfoque de Franklin era analítico: se medían los ángulos e intensidades de los patrones de difracción, y se intentaban interpretar las longitudes de enlace y otras características mediante la aplicación de un detallado análisis matemático. Por el contrario, Watson y Crick se esforzaban en encajar las piezas como si se tratara de un rompecabezas, y 'predecir' a partir de ahí el patrón de difracción que le habría de corresponder, ajustando el modelo hasta que encajara con el patrón observado.

Hacia finales de 1951, Watson y Crick construyeron un modelo de tres hélices, con la secuencia de azúcar y fosfato hacia el interior de la molécula, y las bases nitrogenadas[3] orientadas al exterior, unidas por iones de magnesio, que resultó un fiasco. Cuando se lo mostraron a Franklin y Gosling, ella les señaló los errores químicos y estructurales que habían cometido. Watson y Crick no tenían claros los datos de difracción de rayos X, mientras que Franklin disponía de los suficientes como para sugerir que el ADN era una estructura helicoidal formada por un azúcar y un grupo fosfato que se encontraban en el exterior de la molécula, y que las bases nitrogenadas deberían aparecer hacia el interior.

Para Franklin era posible elaborar un modelo atractivo y de apariencia correcta, pero tendría mucha probabilidad de ser erróneo sin un gran número de datos empíricos en los que basarse. Sin embargo, esta no era la opinión de Pauling, ni la de Watson y Crick, tal como manifestara el propio Crick:

> Lo que Pauling nos enseñó es que la construcción meticulosa y exacta de un modelo podía representar una limitación […] En algunas ocasiones, esto podía conducir a la estructura correcta, empleando solamente un mínimo de pruebas experimentales directas. Esta es una lección que recibimos y que Rosalind Franklin y Maurice Wilkins no supieron apreciar cuando intentaron descifrar la estructura del ADN.

Es importante destacar que los propósitos de las investigaciones que se llevaban a cabo en el Cavendish y en el King's eran diferentes. Para Watson y Crick la elucidación de la estructura del ADN no era un fin en sí mismo, sino un medio para lograr explicaciones sobre el código genético y la trasmisión de la información genética. Por el contrario, el propósito principal de Franklin y Wilkins como cristalógrafos era aclarar la estructura del ADN con precisión a partir de datos obtenidos por difracción de rayos X. No es extraño que sus métodos de investigación fueran tan diferentes.

Contribuciones de Rosalind Franklin a la elucidación de la estructura del ADN

En 1951 Franklin inició una búsqueda para perfeccionar las técnicas que le permitieran obtener fibras de ADN de cristalinidad elevada. Probó que los resultados obtenidos por Wilkins y Gosling correspondían a una forma A del ADN, que se conseguía con una humedad relativa del 75%. Además, encontró que, con una humedad más alta, se producía un cambio estructural a una nueva forma B, que es la molécula que suele encontrarse en los seres vivos. Franklin puso de manifiesto que todas las publicaciones anteriores sobre diagramas de rayos X del ADN eran de una mezcla de las formas cristalinas A y B. Asimismo, evidenció que el cambio entre las dos formas era reversible, existiendo estados intermedios constituidos por mezclas de ambas.

A mediados de noviembre de 1951, Franklin expuso en un seminario organizado en el King's elementos clave de la estructura de la forma B del ADN, aunque su elucidación aún seguía pendiente. Watson asistió a ese

[3] Guanina (G) y Adenina (A) son bases púricas; Citosina (C) y Timina (T) son bases pirimídicas.

seminario, pero no tomó notas y se enteró de poco. Posteriormente, a partir de 1952, Franklin decidió estudiar también la forma A del ADN. Consideraba que cualquier modelo de la estructura del ADN tenía que explicar ambas formas, que debían estar relacionadas entre sí. Sin embargo, la forma B fue la más productiva, ya que sugirió la estructura correcta. Franklin hizo fotos de gran calidad en su cuidadoso y sistemático trabajo experimental, entre ellas la famosa foto 51 de la forma B, en mayo de 1952, que Watson describiría en su libro como una fotografía clave (figura 2). Esa foto mostraba claramente que la forma B del ADN era una hélice con una repetición axial de 34 Å (3.4 nm) y un espaciado entre los nucleótidos de 3.4 Å (0.34 nm)[4].

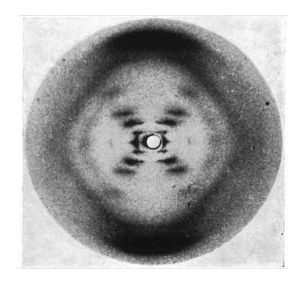


Figura 2. Foto 51 de la forma B del ADN tomada por Rosalind Franklin (Fuente: Wikipedia).

En suma, los cuadernos de laboratorio de Franklin reflejan que creía que la forma B era helicoidal y que la hélice estaba constituida por dos cadenas en vez de tres[5]. Teniendo en cuenta su deducción sobre la localización de los fosfatos hacia el exterior de las cadenas de la doble hélice, disponía en esa época de dos de los cuatro puntos vitales para establecer la estructura molecular del ADN. Los otros dos que faltaban eran el apareamiento complementario entre las bases y que las dos cadenas eran anti-paralelas. Franklin no estaba tan lejos de elucidar la estructura del ADN. Sin embargo, Watson y Crick recibieron mucha más ayuda de la investigadora de la que ella nunca sospechó.

El modelo definitivo del ADN

En enero de 1953, sin conocimiento de Franklin, Wilkins le mostró a Watson la famosa foto 51 de la forma B del ADN, en la que se evidenciaba que la estructura del ADN obedecía a una doble hélice; algo que Watson y Crick no habían establecido hasta entonces, y que usarían como uno de los elementos clave para desarrollar su modelo de la molécula del ADN. También proporcionaba otros parámetros esenciales, como el diámetro de la molécula y el ángulo de inclinación de las bases; además, permitía realizar ciertos cálculos para determinar el número de cadenas por molécula.

Asimismo, Crick tuvo un acceso a un informe, elaborado para el comité del *Medical Research Council* que incluía un resumen de Franklin y Gosling con los datos de sus experimentos de rayos X con el ADN. Años después, Crick reconoció que la idea de que las dos cadenas eran anti-paralelas se le ocurrió después de leer ese informe.

Watson y Crick empezaron a relacionar toda la información disponible sobre el ADN como nadie lo había hecho hasta entonces. Además de los datos de Franklin, usaron las reglas de Chargaff, que había mostrado que la proporción relativa entre parejas de bases púricas y pirimídicas de la molécula de ADN (A-T y G-C) era 1:1. Después de varias charlas sobre este asunto con el matemático John Griffith, Crick comprendió que las fuerzas de atracción se producían entre bases complementarias y no entre bases semejantes. En definitiva, Watson y Crick elaboraron su modelo con gran creatividad a partir de ideas propias, como el apareamiento de las bases nitrogenadas[6], de suma importancia biológica, y con datos del ADN aportados por otros investigadores.

En la primavera de 1953, Watson y Crick propusieron un modelo de ADN (figura 3) que respondía a la mayoría de las cuestiones planteadas. Esta consistía en dos cadenas anti-paralelas; el esqueleto azúcar-fosfato dispuesto hacia el exterior, mientras que las bases nitrogenadas estaban proyectadas hacia el interior; y, por último, las dos cadenas unidas por puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas complementarias enfrentadas (A-T y G-C).



Figura 3. Watson y Crick con su modelo de la estructura del ADN (Fuente: gotentrepreneurs.com).

Franklin dio por correcto este modelo, pero no supo nunca que Watson y Crick habían tenido acceso a sus resultados sin publicar.

El 28 de febrero de 1953, Watson y Crick habían descifrado la estructura del ADN, y el 25 de abril de ese año publicarían un artículo del descubrimiento en *Nature*. Al final del mismo se dice que su trabajo había sido estimulado por el conocimiento de los resultados experimentales no publicados y las ideas de Wilkins, Franklin y sus colaboradores. En ese número de la

[4] Una excelente interpretación visual de la foto 51 del ADN tomada por Rosalind Franklin se muestra en https://www.dnalc.org/view/15874-Franklin-s-X-ray.html

[5] Las notas de los cuadernos de Franklin, fechados en enero de 1953, muestran que sabía que la forma B se correspondía con la de una molécula helicoidal compuesta por cierto número de cadenas, de cuyo número exacto dudaba, aunque sus mediciones indicaban que podía haber dos o tres por molécula. http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/archivos_10/jaque_a_la_dama.pdf

[6] Donohue, cristalógrafo norteamericano experto en enlaces por puente de hidrógeno que estaba de visita en el Cavendish, sugirió a Watson información de gran ayuda para resolver la relación entre las bases.

revista se publicaron, a continuación del anterior, un artículo de Wilkins, Stokes y Wilson y otro de Franklin y Gosling proporcionando evidencia experimental sobre la doble hélice de la estructura molecular del ADN. En otro artículo posterior, publicado en julio, Franklin y Gosling mostraron que la forma A también contenía dos cadenas helicoidales similares a las de la forma B.

El modelo de Watson y Crick no solo explicaba la estructura del ADN, sino que permitía hacer predicciones para encauzar investigaciones futuras: "*No se nos escapa que el apareamiento específico que postulamos sugiere inmediatamente un mecanismo de copia para el material genético.*" Del apareamiento de las bases se deducía que la doble hélice del ADN podía hacer copias de sí misma; si se abría, cada una de las cadenas podía servir de molde para la síntesis de la cadena complementaria.

En un nuevo artículo, publicado en *Nature* en mayo del mismo año, Watson y Crick resaltaron, con más firmeza que en el anterior, el valor de su modelo por sus consecuencias para el desarrollo de la genética:

> Recientemente propusimos una estructura […] que, si es correcta, sugiere inmediatamente un mecanismo para su auto-duplicación […] Aunque la estructura no esté probada completamente hasta que se haya hecho una comparación más amplia con los datos de rayos X, tenemos suficiente confianza en su corrección general para discutir sus implicaciones genéticas.

En 1957, Meselson y Stahl demostraron la hipótesis de Watson y Crick según la cual la molécula de ADN era capaz de duplicarse a sí misma. Las dos cadenas que la forman pueden separase y cada una de ellas actuar como un patrón para la síntesis de la cadena complementaria. El resultado es la obtención de dos moléculas bihelicoidales idénticas, portadoras de una cadena de la molécula original y otra de nueva síntesis. Esto se conoce como replicación semi-conservativa del ADN. De este modo, la información genética puede transmitirse de generación en generación[7].

J.A. Acevedo-Díaz y A. García-Carmona (2015)

Cuestiones propuestas para reflexionar a partir de la lectura

C1. Es frecuente leer la expresión "el método científico" como un proceso universal en etapas para la construcción del conocimiento científico. ¿Crees que esto es adecuado? Razónalo.

C2. ¿Crees que los objetivos sobre el ADN eran los mismos para todos los científicos implicados? ¿Consideras que los objetivos influyen en el desarrollo de las investigaciones? Explícalo.

C3. ¿Cuáles crees que son las principales fortalezas del modelo del ADN de Watson y Crick? Justifícalo.

C4. ¿Qué factores epistémicos y no-epistémicos crees que pudieron influir para que Rosalind Franklin no fuera la primera en dilucidar la estructura del ADN?

---

[7] Véase un cronograma de la historia del ADN en http://www.dnai.org/timeline/index.html